

Segunda-feira, 16 de outubro de 2006.

Profa. Ana Paula.

**Streptococcus.**

### Estreptococos

- Família Streptococaceae.
- Anaeróbios facultativos: apresentam metabolismo fermentativo.
- Gram positivos: dispostos em cadeias ou aos pares (diplococos).
- A coloração de Gram permite, emergencialmente, identificar casos de meningite por estreptococos a partir do esfregaço do líquido.
- Catalase negativos. Este teste de catalase verifica a presença da enzima catalase (que está para as bactérias gram-positivas como a oxidase está para as gram-negativas): utiliza-se o peróxido de hidrogênio que na presença de catalase é decomposto em  $H_2O + O_2$ , com formação de bolhas.

OBS: Estafilococos (cocos dispostos em cachos) são catalase positivos.

- Catalase negativos: permite diferenciação da família Micrococaceae (estafilococos).
- Classificação dos estreptococos:
  - Em espécies: mais de 30 espécies pelo perfil bioquímico.
  - Grupo sorológico de Lancefield: Grupos de A até T, sendo os grupos A, B, C, D, F e G os mais relacionados com doenças em humanos.
  - Perfil hemolítico em Agar-sangue: podem realizar beta-hemólise (hemólise total), alfa-hemólise (hemólise parcial) ou gama-hemólise (não realizam hemólise).

- Os estreptococos podem ser divididos em beta-hemolíticos e não-beta-hemolíticos.

Os beta-hemolíticos produzem uma hemolisina que é capaz de lisar todas as hemácias ao seu redor.

Os não-beta-hemolíticos incluem os alfa-hemolíticos (que realizam uma hemólise parcial, o que no meio de cultura permite a observação de uma coloração esverdeada) e os gama-hemolíticos (também conhecidos como não-hemolíticos e que por não realizarem hemólise, não permitem a observação de alteração, em termos de zonas mais claras, no meio de cultura). Essa divisão é importante porque permite a aplicação do esquema de identificação de Lancefield (ou grupamento sorológico de Lancefield).

- Lancefield conseguiu caracterizar e quantificar uma estrutura presente na parede celular dos estreptococos chamada de carboidrato C que, de acordo com a espécie, apresenta sua estrutura característica, imunologicamente distinta, das demais. Na prática, para os não-beta-hemolíticos essa classificação não tem muita aplicação. Entretanto, é muito importante para o diagnóstico final de beta-hemolíticos onde há o grupo A, B e algumas espécies do grupo C e G que apresentam beta-hemólise e que possuem importância clínica.

- Essa sorologia não identifica todos os estreptococos (ex. *S. pneumoniae*) e por isso, atualmente, a tipagem de Lancefield só é utilizada para os beta-hemolíticos.

- *S. pneumoniae*: importante espécie que não apresenta o carboidrato C e não pode ser tipada por Lancefield.

### **Streptococcus do Grupo A – Streptococcus pyogenes (beta-hemolítico)**

- Presente como microbiota normal da orofaringe e da pele (até 20% de carregadores sadios).
  - Causam orofaringites estreptocócicas: a maioria das orofaringites possui vírus como agente e as que não possuem, em 90% dos casos, são causadas por esse estreptococo.
  - **Fatores de virulência**
    - Cápsula de ácido hialurônico (principal segundo slide): não imunogênica e protege contra fagocitose.
    - Proteína M (principal segundo a professora): ancorada na parede celular, atua na aderência e é imunomoduladora negativa. Esta proteína apresenta variação antigênica levando a formação de diferentes anticorpos. Esta proteína M:
      - ✓ Protege contra a ação do sistema complemento.
      - ✓ Cepas sem ptn M são prontamente fagocitadas e eliminadas.
      - ✓ Acs-anti-ptn M são capazes de eliminar o patógeno.
      - ✓ Existem cerca de 100 ptns M diferentes (sorotipos).
  - Proteína F e ácido lipoteicóico: adesinas fibronectina específicas, importantes na adesão da bactéria às células da orofaringe. A ptn F, também ancorada na membrana, é capaz de se ligar à porção Fc do anticorpo e dificultar o acesso de outros elementos do sistema imune que encontram os Acs funcionando como uma barreira protetora.
  - Hialuronidases e streptokinases: auxiliam na disseminação do m-o.
  - Dnases: tipos A, B, C e D (degradam o DNA). Explicam porque as infecções de pele por S. pyogenes são muito fluidas.
  - Exotoxinas pirogênicas: produzidas por cepas lisogênicas.
- Existem 3 tipos de toxinas → A, B e C. Elas aumentam as reações de hipersensibilidade, atuam como superAgs relacionados com infecções severas como febre escarlatina e STSS (síndrome do choque tóxico).

**Cepas lisogênicas:** infectadas por bacteriófagos. Dão origem a uma proteína que no corpo humano atua como toxina. Esta toxina é chamada de superantígeno e reconhece uma porção constante do MHC da célula hospedeira e do TCR do linfócito T e se liga a ambos. Assim, acaba por ativar várias linhagens de células T inespecíficas. Desse modo, ocorre recrutamento de células T e de macrófagos e com isso vasodilatação → queda de pressão → colapso de múltiplos órgãos. Alguns tipos de infecções por S. pyogenes toxigênicos vão ter como resolução um quadro de choque séptico.

- Estreptolisinas O e S: formam poros e lisam vários tipos celulares. É a atividade dessas lisinas que é observada no Agar-sangue. A estreptolisina O é oxigênio-lábil e durante a semeadura é inativada, entretanto, a produção de anticorpos anti-estreptolisinas O constatou sua presença mesmo após a semeadura. O organismo numa fase de convalescença inicia a produção de anticorpos contra hialuronidases, DNases e estreptolisinas O, etc e a titulação de anticorpos anti-estreptolisina O é chamada de teste de ASLO.

### **Síndromes clínicas supurativas (doenças relacionadas à virulência/doença tecidual)**

- **Faringite** prevalente em crianças de 5 a 15 anos.
  - Disseminação pessoa-pessoa, por via respiratória.
  - Doença surge 2 a 4 dias após exposição.
  - Sintomas: febres, mal-estar, garganta com eritema e exsudato.
  - Não distinta da faringite viral – necessidade cultura.
  - Pouca relevância - Importante para cepas do Grupo A.
- **Febre escarlatina:** complicação das faringites estreptocócicas.
  - Cepas lisogênicas produtoras de toxina pirogênica.
  - Rash cutâneo 1-2 dias após início da faringite.
  - Língua com aspecto “morango”.
- Causa também erisipela (acomete mais idosos como evento pós faringite), pioderma (comum em crianças), fascite necrosante (acometimento cutâneo em camadas mais profundas → tende a causar necrose/destruição de tecido muscular similar a um processo de gangrena. A tradução da doença é bactéria que come carne).
- **Síndrome do Choque Tóxico Estreptocócico (STSS)**

- Infecção severa por cepas produtoras de toxinas pirogênicas.
- Disseminação hematogênica levando à superinfecção.
- Evolução rápida da doença.

➤ **Infecções de pele** – erisipela e pioderma.

**Síndromes Clínicas não-supurativas (preocupação maior)**

➤ **Febre reumática**

- Não há diagnóstico (no máximo diagnóstico diferencial). É importante a detecção de anticorpos anti-estreptolisina-O.
- Complicação da faringite.
- Processo inflamatório que atinge o coração, juntas, vasos sanguíneos e tecidos subcutâneos.
- Somente algumas cepas podem causar FR.
- A FR pode ocorrer após infecção assintomática.
- Doença autoimune desencadeada pelo m-o (?). Viu-se que pode haver reação cruzada da resposta específica entre alguns sorotipos de ptn M e Ags self (estruturas presentes em tecido cardíaco, etc).
- Benzetil pode ser utilizado como forma preventiva: o indivíduo pode apresentar a FR controlada e se infectado pela cepa com a mesma ptn M que o contaminou inicialmente, pode ter agravada a FR.

➤ **Glomerulonefrite aguda**

- Comum em indivíduos pós-infecções cutâneas: as ptns M também induzem a produção de anticorpos capazes de reconhecer estruturas presentes nos túbulos renais.
- Complicação de infecção pelo m-o.
- Alguns sorotipos de M.
- Doença auto-imune ou deposição de complexos Ag-Ac ???

**Tratamento, prevenção e controle**

- Penicilina (PN) é a droga de escolha, eritromicina em caso de alergia.
- Tratamento profilático com PN é indicado para evitar FR.
- Glomerulonefrite não é inibida pelo uso de PN.
- Desenvolvimento de vacina: o problema são os vários tipos de ptns M que existem.
- Reação cruzada com Ag-self.

**Diagnóstico Laboratorial**

- Exame direto do espécime:
  - por coloração de GRAM – útil em infecções de pele
  - por detecção de Ag.
- Cultura de swab de orofaringe.
- Identificação presuntiva:
  - sensibilidade à bacitracina: os outros beta-hemolíticos são resistentes.
  - determinação do sorogrupo.

**Streptococcus do Grupo B – Streptococcus agalactiae (beta-hemolítico)**

- Presente como microbiota normal do trato gastrointestinal e genital feminino (20% ou mais de mulheres saudáveis). Não causam muitas doenças a não ser em mulheres grávidas. O grande problema é a possibilidade de septicemia em neonatos e o aumento das taxas de aborto.
- **Fatores de virulência**
  - Cápsula polissacarídica: permite a divisão em 8 sorogrupos.
- O sorotipo capsular X (?) é o mais comum causador de infecções precoces (que acometem os recém-nascidos a partir do canal do parto e se iniciam até uma semana após o mesmo. E que são caracterizadas por infecções sistêmicas como pneumonia, meningite, etc).
- O sorotipo capsular 3 é mais comum em infecções tardias.

**Síndromes clínicas**

- **Septicemia e meningite neonatal devido a transmissão vertical**
  - Responde por 10 a 20% da mortalidade em neonatos.
  - As principais vias principais de entrada são o sangue ou a partir do líquido amniótico aspirado: a placenta protege o feto. Entretanto, o microrganismo pode colonizar a placenta e em caso de uma ruptura de bolsa o líquido aspirado pode contaminar o feto.
- **Septicemia pós-parto:** evolução a partir de endometrite ou infecção de sítio cirúrgico.
- **Infecção por GBS tardia:** relacionada não a uma transmissão da mãe para o filho e sim a partir do meio em que a criança encontra-se (ex. hospital). Relaciona-se a bacteremias seguidas por meningites (não pneumonias).

**Tratamento, prevenção e controle**

- Penicilina com aminoglicosídeos para infecções graves.
- Imunização das grávidas.
- Vacina baseada no Ag capsular.
- Tratamento intra-parto: administração de penicilina ou aminoglicosídeos para tentar minimizar a efetiva colonização na criança.

**Diagnóstico laboratorial**

- Exame direto do espécime.
- Cultura.
- Identificação – teste de CAMP, grupamento sorológico: específico para *S. agalactiae*. Confirma se o beta-hemolítico se trata do *agalactiae*. Esse fator CAMP (proteína moduladora) apresenta uma ação sinérgica ao se combinar com a hemolisina do *Staphylococcus aureus* formando uma área chamada de ponta de seta ou ponta de lança.

**Streptococcus pneumoniae (alfa-hemolítico)**

- Não é classificado por Lancefield.
- Presente colonizando nasofaringe (5% a 10% de adultos saudáveis e mais de 50% em não-saudáveis).
- **Fatores de virulência:**
  - Cápsula polissacarídica (principal contribuição para pneumonias):
  - ✓ mais de 80 sorotipos diferentes.
  - ✓ inibe fagocitose.
  - pneumolisina, neuraminidase (quebra o principal constituinte do muco – ácido siálico – e, então, permite à bactéria alcançar os receptores celulares), autolisinas (pneumolisina que atua nas fases estacionárias e que se acumula no citoplasma da bactéria – funciona como poros lisando vários tipos celulares, inclusive linfócitos e aí há maior estímulo para uma reação inflamatória local).

**Síndromes clínicas**

- **Pneumonia comunitária:** incidência elevada em crianças com menos de 5 anos e em adultos maiores de 40 anos (Especialmente idosos).
- **Sinusites e otite média.**
- **Meningite:** corresponde a 15% dos casos em crianças e a mais de 30% dos casos em adultos.
- **Bacteremia:** ocorre em 30% dos pacientes com pneumonia pneumocócica e em mais de 80% com meningite pneumocócica.

**Tratamento, prevenção e controle**

- Resistência à penicilina e outros antimicrobianos: não pela produção de beta-lactamases e sim pela modificação de PBPs.
- Vacina baseada no Ag capsular dos sorotipos mais prevalentes: vacina polivalente com 23 sorotipos. Também há a vacina 7 valente que envolve 7 sorotipos.
- Reação de Quellung: utiliza vários anticorpos diferentes para tentar diferenciar o sorotipo capsular. A sorotipagem também é importante para um fim epidemiológico.

**Diagnóstico laboratorial**

- Exame direto de escarro:
  - coloração de GRAM – diplococos
  - detecção do Ag capsular
- Cultura
- Identificação – sensibilidade à optoquina.

**Outros Streptococcus beta-hemolíticos**

- Grupos C e G de Lancefield.
- Menos frequentes causando infecções em humanos.
- Parte da microbiota normal de orofaringe, TGI, genital.

**Streptococos Viridans (alfa-hemolítico e não-hemolítico)**

- Caracteriza um grupo e não uma espécie. Possuem uma similaridade muito grande em termos bioquímicos.
- São mais encontrados na microbiota de orofaringe, especialmente na região bucal.
- Grupo de 14 espécies.
- Compõem 30-60% da microbiota da orofaringe.
- Apresentam baixa virulência.
- Apresentam relação com infecções relacionadas com válvulas cardíacas anormais “endocardite bacteriana subaguda”.
- A espécie *S. mutans* e outras relacionadas são responsáveis pela cárie (formada a partir da fermentação).

**Streptococcus Grupo D (alfa-hemolítico e não-hemolítico)**

- Antes da década de 80 este grupo também incluía os enterococos.
- *S. bovis* é a espécie relacionada com infecções em humanos.
- Hoje várias subespécies/espécies não estão bem classificadas ainda.
- Endocardite relacionada com câncer de cólon: ainda não se sabe o porque dessa associação.

**Enterococcus**

- Gênero recente: criado nos anos 80 para albergar algumas espécie até então consideradas estreptococos do grupo D.
- Fazem parte da microbiota normal do TGI.
- Espécies mais frequentes em infecções humanas: *E. faecium* e *E. faecalis*
- Considerados m-o oportunistas porque apresentam baixa virulência.
- Apresentam resistência a muitos antimicrobianos.

**Síndromes Clínicas**

- **Predominantemente hospitalares:** infecção urinária, bacteremia, endocardite, de sítio cirúrgico, septicemia neonatal, etc. Nestes locais encontram hospedeiros susceptíveis.

**Fatores de risco para aquisição de infecção por enterococos**

- Imunossupressão.
- Uso de antimicrobianos de amplo-espectro.
- Doenças de base (diabetes, câncer).

**Tratamento, prevenção e controle**

- Penicilina plus aminoglicosídeo: os enterococos apresentam altas taxas de resistência.
- Vancomicina como último recurso terapêutico – surgimento de VRE anos 80.

**VRE – “Vancomycin resistant enterococcus”**

- 3 fenótipos mais comuns – fenótipo *vanA*, *vanB* e *vanC*
- genes *vanA* e *vanB* presentes em transposons – com potencial disseminação para estafilococos.
- presentes em *E. faecium* e *E. faecalis* – conferem altos níveis de resistência a vancomicina e teicoplanina (glicopeptídeos).
- outras espécies de enterococos (*E. casseliflavus*, *E. gallinarum*) apresentam baixo nível de resistência a VC – resistência intrínseca (gene *vanC*)

**Diagnóstico laboratorial**

- Identificação por uma série de testes bioquímicos.
- Diferenciação dos estreptococos pela capacidade de hidrolisar a esculina na presença de bile, crescimento em 6,5% de NaCl e PYR-positivo.

**OBS:****MENINGITE → TRATAMENTO COM BETA-LACTÂMICOS**